

О. А. Фіцнер, М. В. Хайтович, Т. С. Брюзгіна

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

## Вплив мелатоніну та N-ацетилцистеїну на інтенсивність ліпопероксидації у сироватці крові та центральній нервовій системі щурів із цукровим діабетом 1 типу

Діабетична енцефалопатія має вагоме медико-соціальне значення, оскільки є одним з найбільш поширених ускладнень цукрового діабету. Важливе місце в патогенетичній терапії діабетичної енцефалопатії посідають препарати з антиоксидантною дією.

**Мета роботи.** Дослідити вплив мелатоніну та N-ацетилцистеїну на інтенсивність ліпопероксидації у сироватці крові та центральній нервовій системі щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом 1 типу (ЦД1).

**Матеріали та методи.** МДА та СОД визначалися у гомогенаті головного мозку та сироватці крові щурів (з ЦД1, які отримували плацебо; щурів з ЦД 1, які приймали *per os*: N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг (NAC), мелатонін – 10 мг/кг (Mel) та комбіновану терапію (NAC + Mel); здорових щурів (група «контроль»)). Жиринокислотний склад визначали методом газорідинної хроматографії.

**Результати та їх обговорення.** У тварин з ЦД1 групи порівняння спостерігали зростання рівня МДА та зниження СОД в гомогенаті тканин головного мозку, зростання рівня МДА сироватки крові. Введення NAC та Mel сприяло зниженню концентрації МДА та нормалізації рівня СОД в гомогенаті тканин головного мозку, а введення Mel викликало також зниження МДА та зростання рівня СОД у сироватці крові. Фармакотерапія NAC та Mel сприяла нормалізації складу жирних кислот головного мозку щурів з ЦД 1: зростав рівень пальмітинової та лінолевої, знижувався рівень арахідонової кислот. Mel також збільшував рівень олеїнової кислоти. NAC в моно- та в комбінованій терапії сприяв покращенню жирно-кислотного складу ліпідів сироватки крові щурів із цукровим діабетом 1 типу за рахунок зменшення суми насичених та збільшення ненасичених і поліненасичених жирних кислот. Mel також збільшував вміст ненасичених жирних кислот сироватки крові.

**Висновки.** Терапія NAC та Mel сприяла зменшенню інтенсивності ліпопероксидації у сироватці крові та центральній нервовій системі щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом 1 типу.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет; жирні кислоти; головний мозок; антиоксиданти; N-ацетилцистеїн; мелатонін

O. A. Fitsner, M. V. Khaitovych, T. S. Briuzghina

### Melatonin and N-acetylcysteine influence on the lipoperoxidation intensity in blood serum and central nervous system of rats with type 1 diabetes mellitus

Topicality. Diabetic encephalopathy has a significant medical and social value, since it is one of the most common complications of diabetes mellitus. Medicines with antioxidative properties play an important role in pathogenetic therapy of diabetic encephalopathy.

**Aim.** To investigate the effect of melatonin and N-acetylcysteine on the lipoperoxidation intensity in blood serum and central nervous system of rats with streptozotocin – induced diabetes mellitus type 1 (DM1).

**Materials and methods.** MDA and SOD were studied in homogenate of brain tissues and blood serum of rats (with DM1 received physiological solution; rats with DM1 received *per os*: N-acetylcysteine at a dose of 1.5 g/kg – (NAC), melatonin – 10 mg/kg (Mel) and combination therapy (NAC + Mel); healthy rats (control group)). Fatty acid composition was determined by gas-liquid chromatography.

**Results and discussion.** We observed the growth of MDA, reduction of SOD in homogenate of brain tissues and growth of MDA in blood serum of rats with DM comparison groups. Administration of NAC and Mel was contributed to the reduction of MDA concentration and normalization of SOD level in homogenate of brain tissues. Administration of Mel was contributed to the reduction of MDA concentration and growing of SOD in serum blood also. Pharmacotherapy NAC and Mel was caused normalization of the fatty acids in the brain of rats with diabetes type 1: the levels of palmitic and linoleum acids were increased, and the level of arachidonic acid was decreased. Mel increased the level of oleic acid also. NAC in mono- and combination therapy contributed to the improvement of the fatty acid composition in blood serum's lipids of rats with diabetes mellitus type 1 by reducing the amount of saturated and increasing unsaturated and polyunsaturated fatty acids. Mel also increased the content of unsaturated fatty acids in blood serum.

**Conclusions.** Therapy of NAC and Mel caused to the decreasing in the intensity of lipoperoxidation in the blood serum and central nervous system of rats with streptozotocin – induced type 1 diabetes mellitus.

**Key words:** experimental diabetes mellitus; fatty acids; brain; antioxidants; N-acetylcysteine; melatonin

Е. А. Фицнер, Н. В. Хайтович, Т. С. Брюзгина

### Влияние мелатонина и N-ацетилцистеина на интенсивность липопероксидации в сыворотке крови и центральной нервной системе крыс с сахарным диабетом 1 типа

Диабетическая энцефалопатия имеет большое медико-социальное значение, поскольку является одним из самых распространенных осложнений сахарного диабета. Важное место в патогенетической терапии диабетической энцефалопатии занимают препараты с антиоксидантным действием.

**Цель работы.** Исследовать влияние мелатонина и N-ацетилцистеина на интенсивность липопероксидации в сыворотке крови и центральной нервной системе крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом 1 типа (СД 1).

**Материалы и методы.** МДА и СОД определялись в гомогенате тканей головного мозга и сыворотке крови крыс (с СД 1, которые принимали физиологический раствор; крыс с СД 1, принимавших *per os*: N-ацетилцистеин в дозе 1,5 г/кг (НАС), мелатонин – 10 мг/кг (Mel) и комбинированную терапию (НАС + Mel); здоровых крыс (группа «контроль»). Жирнокислотный состав определяли методом газожидкостной хроматографии.

**Результаты и их обсуждение.** У животных с СД 1 группы сравнения наблюдали рост уровня МДА и снижение СОД в гомогенате тканей головного мозга, рост уровня МДА сыворотки крови. Введение НАС и Mel способствовало снижению концентрации МДА и нормализации уровня СОД в гомогенате тканей головного мозга, а введение Mel вызывало также снижение МДА и рост уровня СОД в сыворотке крови. Фармакотерапия НАС и Mel способствовала нормализации состава жирных кислот головного мозга крыс с СД 1: рос уровень пальмитиновой и линолевой, снижался уровень арахидоновой кислот. Mel также увеличивал уровень олеиновой кислоты. НАС в моно- и комбинированной терапии способствовал улучшению жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови крыс с сахарным диабетом 1 типа за счет уменьшения суммы насыщенных и увеличения ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Mel также увеличивал содержание ненасыщенных жирных кислот сыворотки крови.

**Выводы.** Терапия НАС и Mel способствовала уменьшению интенсивности липопероксидации в сыворотке крови и центральной нервной системе крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом 1 типа.

**Ключевые слова:** экспериментальный сахарный диабет; жирные кислоты; головной мозг; антиоксиданты; N-ацетилцистеин; мелатонин

### ВСТУП

За даними ВООЗ на цукровий діабет (ЦД) хворіє 3 % населення, від 10 до 20 % загальної кількості цих хворих – діти [1]. У 60-70 % хворих на ЦД зустрічається діабетична енцефалопатія, що призводить до інвалідизації та зменшує якість життя пацієнтів [2]. Тому першочерговим завданням сучасної медицини є пошук та розробка лікарських засобів, що виявляють церебропротекторні властивості у хворих на ЦД 1 типу.

Важливе місце в патогенетичній терапії діабетичної енцефалопатії посідають препарати із антиоксидантною дією. Зменшуючи оксидативний стрес, вони забезпечують профілактику та лікування пізніх ускладнень ЦД. Особлива увага останнім часом приділяється антиоксидантним властивостям N-ацетилцистеїну (НАС) та мелатоніну (Mel).

НАС є сульфгідрильним антиоксидантом, що сприяє поповненню запасів глутатіону та зменшенню рівня продукції вільних радикалів кисню [3]. Експериментальне дослідження вказують на те, що НАС здатен зменшувати ліпопероксидацію та оксидативний стрес у клітинах головного мозку [4]. В комплексі з селеном препарат виявляв протективні властивості при оксидативному, спричиненому травмою пошкодженні головного мозку. Введення НАС сприяло зменшенню продукції вільних радикалів, регуляції цитокін-залежних процесів та підтримці окисно-відновної системи [5]. Терапія з використанням НАС у щурів з експериментальним ЦД 1 нормалізувала гіперглікемію та гіпоінсулінемію; знижувала рівень аланінаміно-трансферази та сечовини в сироватці крові, тригліцеридів та біомаркерів оксидативного пошкодження

печінки; підвищувала активність печінкових ферментів антиоксидантного захисту [6].

Mel відіграє важливу роль у регулюванні циркадних ритмів. Він також виявляє потужні антиоксидантні властивості, впливає на обмін глюкози та ліпідів, проте механізм його дії ще залишається до кінця не вивченим [7]. Результати експериментальних досліджень вказують на здатність Mel підвищувати проліферацію  $\beta$ -клітин та рівень інсуліну у щурів з ЦД 1. Протективна дія на  $\beta$ -клітини може бути обумовлена антиоксидантною та імуномодуючою дією мелатоніну [8]. Введення Mel (у дозі 10 мг/кг на добу впродовж двох місяців) щурам з експериментальним ЦД сприяло нормалізації рівня глюкози, інсуліну, малонового діальдегіду, зменшенню запалення та апоптозу  $\beta$ -клітин. Рівень TNF- $\alpha$ , IL-10, каспази – 3 після курсу лікування із використанням Mel був близьким до значень контролю [9]. Експериментальні дослідження вказують на здатність Mel зменшувати прояви кардіоміопатій при ЦД за рахунок пригнічення тирозинкінази [10]. Терапія мелатоніну в дозі 3 мг/кг на добу впродовж 4 тижнів запобігала пошкодженню клітин кісткової тканини щурів з ЦД 1 при фізичному навантаженні [11]. Результати іншого експериментального дослідження вказують на можливість використання Mel для профілактики діабетичної ретинопатії [12]. Крім того, мелатонін суттєво підвищував швидкість та амплітуду нервової провідності у щурів з діабетичною нейропатією ( $p < 0,01$ ) [13]. Результати останніх досліджень доводять, що Mel є стимулятором антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза

та каталаза. Він також пригнічує інтенсивність ліпопероксидації і здатен підвищувати стійкість до оксидативного стресу шляхом протекції мікосомальних мембран [14].

**Мета роботи** – дослідити вплив мелатоніну та N-ацетилцистеїну на інтенсивність ліпопероксидації у сироватці крові та центральній нервовій системі щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом 1 типу (СТЗ ЦД 1).

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі маніпуляції на тваринах проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно з «Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [15]. Для досліджень відібрали 35 щурів лінії Wistar масою 200-260 г. Тварини вирощували та утримували у віварії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ.

Тварини були поділені на 5 груп:

1. Контроль (n = 7) – група інтактних щурів.
2. ЦД 1 (n = 7) група модельних тварин із СТЗ ЦД1, які отримували плацебо – 0,9 % фізіологічний розчин. ЦД моделювали введенням стрептозотоцину (STZ) (Sigma, США) у дозі 50 мг/кг у цитратному буферному розчині (pH 4,5) одноразово інтраперитонеально відповідно до методичних рекомендацій [16].
3. NAC (n = 7) – група діабетичних щурів, які отримували N-ацетилцистеїн (STADA) у дозі 1,5 г/кг *per os*.
4. Mel (n = 7) – група діабетичних щурів, які отримували мелатонін (Київський вітамінний завод) у дозі 10 мг/кг *per os*.
5. NAC + Mel (n = 7) група модельних тварин із стрептозотоциновим ЦД 1, які отримували комбінацію N-ацетилцистеїну та мелатоніну.

Досліджувані лікарські засоби експериментальним тваринам вводили впродовж 5 тижнів, розпочинали через 2 тижні після індукції ЦД. Через 7 тижнів після моделювання ЦД1 тварин декапітували і відібрали мозок та кров.

Визначення малонового діальдегіду (МДА) та супероксиддисмутази (СОД) у тканинному гомогенаті головного мозку (1 : 10 маси/об'єму) здійснили, використовуючи 50 мМ фосфатний буферний розчин (pH = 7,4).

Інтенсивність ліпопероксидації визначали спектрофотометрично за накопиченням МДА, його реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою, в результаті якої формується рожевий хромоген ( $\lambda_{\text{макс.}} = 523 \text{ нм}$ ), що має назву «триметиновий комплекс» [17].

Активність СОД оцінювали за ступенем гальмування швидкості аутоокиснення адреналіну в лужному середовищі з наступним вимірюванням оптичної густини при довжині хвилі 347 нм [18].

Жирнокислотний склад аналізували методом газохроматографічного аналізу. Жирні кислоти (ЖК) виявляли в температурному діапазоні від 185 до 250 °С. У зразках, що досліджувались, було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: із них 5 належать до насичених – міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргарінова (гептадеканова), стеаринова та 4 – до ненасичених: олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова (останні три є поліненасиченими ЖК (ПНЖК)). Кількісну оцінку спектру ЖК ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали частку кислот у відсотках [19].

Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою програми SPSS Statistics (версії 22.0) з використанням однофакторного дисперсійного аналізу AVONA за критерієм Даннета для груп порівняння з контрольною та дослідними групами. Нормальність розподілу змінних перевіряли за тестом Шапіро-Вілка. Точкову оцінку результатів представляли у вигляді середніх значень та стандартної похибки середнього ( $\bar{x} \pm m$ ). Різниця між груповими середніми вважалася статистично вірогідною при  $P < 0,05$ .

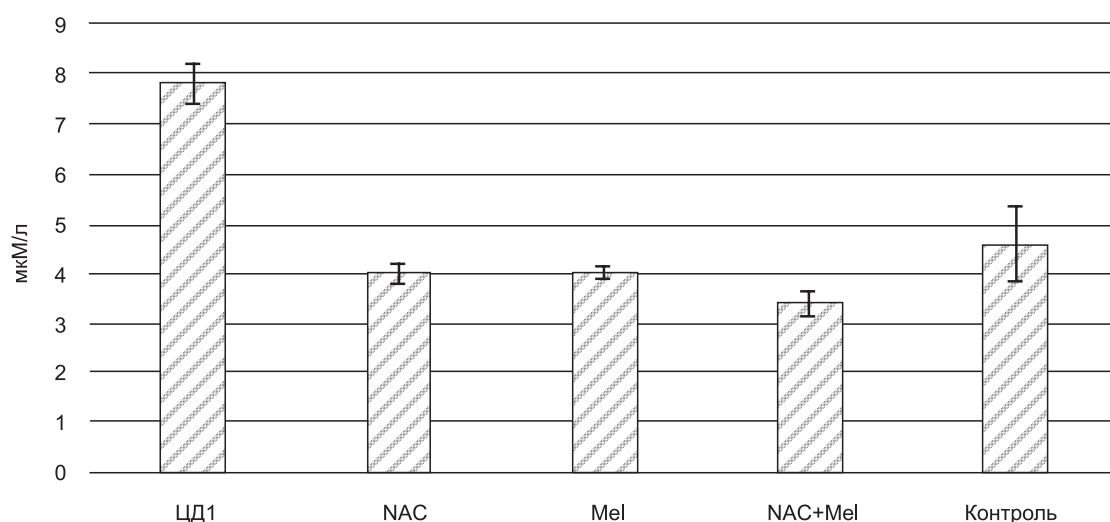
#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи результати (рис. 1), ми виявили зростання рівня МДА у головному мозку щурів з ЦД 1 ( $7,807 \pm 0,4 \text{ мкМ/л}$ ) порівняно з контрольною групою ( $4,58 \pm 0,76 \text{ мкМ/л}$ ),  $p < 0,05$ . Введення NAC спричинило достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) МДА у тканинах на 48,8 % і становило  $4 \pm 0,2 \text{ мкМ/л}$ . Mel в монотерапії також знижував рівень МДА в головному мозку щурів з ЦД 1 (на 48,76 % та 56,6 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

Величину активності СОД (рис. 2) оцінювали за ступенем інгібування швидкості аутоокиснення адреналіну та розраховували за формулою згідно з методикою [18, 20]. Активність СОД при моделюванні СТЗ ЦД 1 знижувалася майже в 2 рази порівняно з показником контрольної групи ( $11,49 \pm 2,1 \%$  проти  $24,06 \pm 7,85 \%$ ,  $p < 0,05$ ). Введення досліджуваних ЛЗ сприяло підвищенню показника СОД ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою ЦД 1: NAC – на 37,4 %, Mel – 30,2 % та 45,5 % комбіноване введення препаратів.

Аналіз ПОЛ сироватки крові щурів зі СТЗ ЦД 1 показав збільшення концентрації МДА (рис. 3) на 33,6 % порівняно з контрольною групою ( $3,21 \pm 0,5 \text{ мкМ/л}$ , проти  $2,13 \pm 0,25 \text{ мкМ/л}$ ,  $p < 0,05$ ). Лише введення Mel викликало достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) МДА сироватки: щодо групи ЦД 1 – на 66 % і навіть відносно контрольної групи – 48,8 %.

Активність СОД (рис. 4) сироватки крові щурів до та після моделювання ЦД1 майже не змінилася ( $p > 0,05$ ). Проте Mel у монотерапії збільшував СОД і становив  $45,64 \pm 5,2 \%$  та  $44,47 \pm 5,8 \%$  (що було достовірно по відношенню до групи ЦД 1 та контролю,  $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Концентрація МДА в гомогенаті тканин головного мозку здорових щурів (контроль), щурів з ЦД 1, які отримували фізіологічний розчин, щурів з ЦД 1, які приймали: N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг – (NAC), мелатонін – 10 мг/кг (Mel) та комбіновану терапію (NAC + Mel)

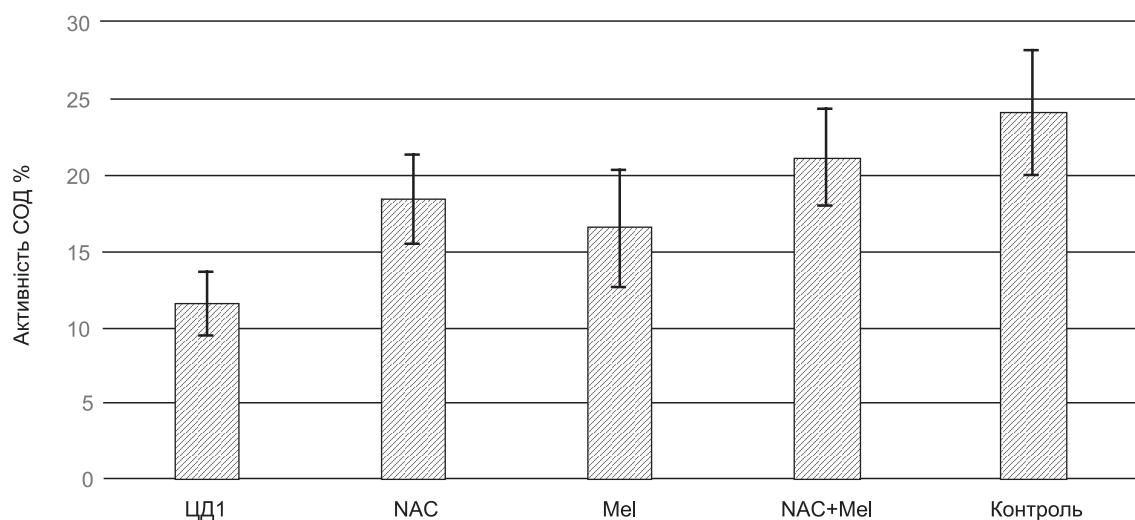
Аналіз складу ЖК в гомогенаті головного мозку щурів (табл. 1) показав, що баланс між насиченими та ненасиченими ЖК до і після моделювання ЦД 1 та корекції досліджуваними лікарськими засобами практично не змінився. Проте спостерігалось незначне ( $p > 0,05$ ) збільшення суми насичених ЖК у тварин, які отримували досліджувані ЛЗ. Поряд з тим виявили достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення суми ПНЖК із  $10,5 \pm 1,3$  % в контролі до  $16,4 \pm 1,5$  % в групі ЦД 1.

У результаті дослідження складу насичених ЖК було виявлено зменшення рівня пальмітинової кислоти ( $p < 0,05$ ) у тварин з ЦД 1 ( $27,1 \pm 1,5$  %) порівняно з контрольною групою ( $33,6 \pm 1,5$  %). Монотерапія NAC та Mel, на відміну від комбінованої, сприяла наближенню рівня пальмітинової кислоти до зна-

чень контролю ( $33,9 \pm 1,3$  % та  $30,0 \pm 1,5$  % відповідно,  $p < 0,05$ ).

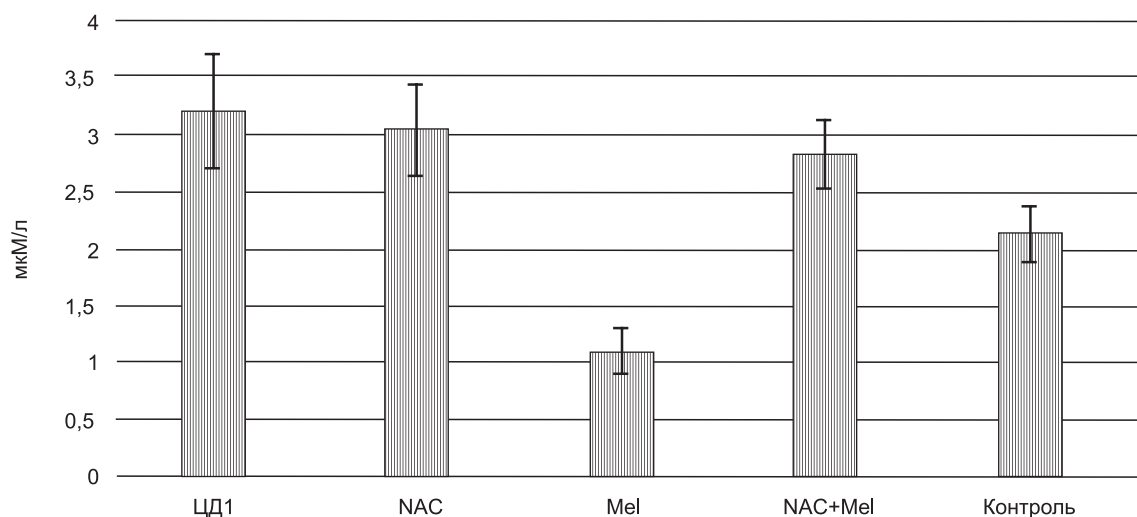
Серед ненасичених ЖК змінився рівень олеїнової кислоти ( $p < 0,05$ ): у групі ЦД1 ( $28,6 \pm 1,5$  %) та NAC ( $29,7 \pm 1,0$  %) в порівнянні з контролем ( $33,2 \pm 1,5$  %). Мелатонін у моно- та комбінованій терапії підвищував рівень олеїнової кислоти ( $33,2 \pm 1,8$  % та  $31,4 \pm 1,5$  %,  $p < 0,05$ ).

Статистично вірогідним було зменшення рівня лінолевої кислоти у групі тварин з ЦД 1 по відношенню до контролю ( $0,7 \pm 0,1$  % проти  $1,9 \pm 0,3$  %,  $p < 0,05$ ). Ведення досліджуваних ЛЗ сприяло збільшенню рівня кислоти по відношенню до групи ЦД 1: NAC у 4,7 рази ( $1,9 \pm 0,3$  %), Mel – у 4,5 рази ( $1,8 \pm 0,3$  %) та комбінована терапія – в 10,5 рази ( $4,1 \pm 0,5$  %). Під впливом



**Рис. 2.** Активність СОД % у гомогенаті головного мозку здорових щурів (контроль), щурів з ЦД 1, які отримували фізіологічний розчин, щурів з ЦД 1, які приймали: N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг – (NAC), мелатонін – 10 мг/кг (Mel) та комбіновану терапію (NAC + Mel)





**Рис. 3.** Концентрація МДА в сироватці здорових щурів (контроль), щурів з ЦД 1, які отримували фізіологічний розчин, щурів з ЦД 1, які приймали: *N*-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг – (NAC), мелатонін – 10 мг/кг (Mel) та комбіновану терапію (NAC + Mel)

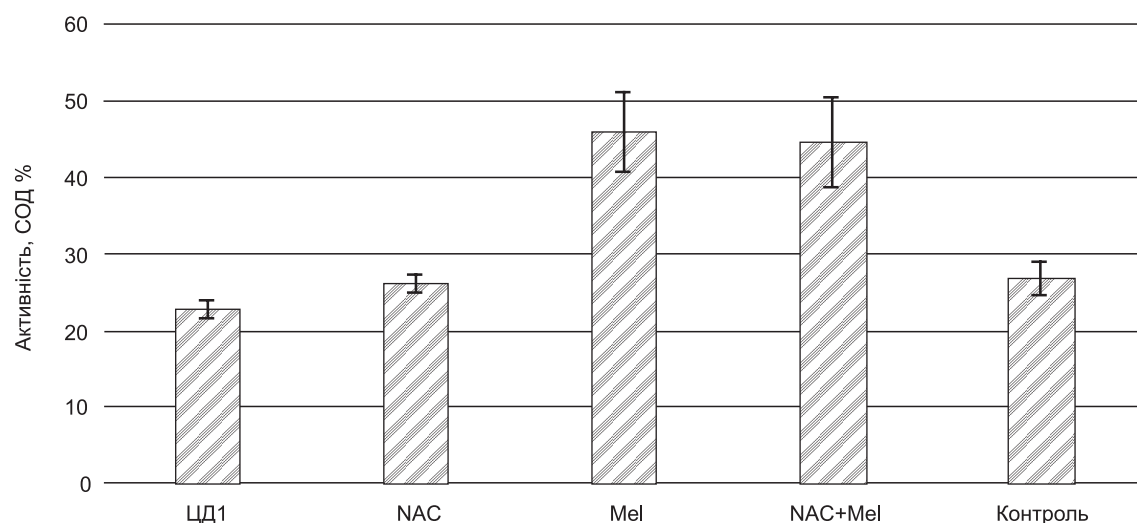
NAC вірогідно знизився рівень арахідонової кислоти – майже в 2 рази по відношенню до групи, яка отримувала плацебо ( $8,2 \pm 1,0$  % проти  $15,5 \pm 1,0$  %,  $p < 0,05$ ). Зменшенню рівня арахідонової ЖК сприяв і Mel – в 2,5 рази та комбінована терапія – в 2,2 рази.

Отримані результати свідчать про те, що під впливом терапії NAC та Mel змінюється співвідношення ЖК в головному мозку щурів з ЦД 1, хоча баланс насичених і ненасичених ЖК майже не порушується. Монотерапія NAC та Mel асоціювалася із вищим рівнем пальмітинової кислоти, що переважно використовується для енергетичних потреб та сприяє захисту мембран від ліпопероксидації. Водночас серед ненасичених ЖК відбувався перерозподіл у бік підвищення лінолевої кислоти за рахунок арахідонової ЖК, що викликає зниження рівня ненасичених та полі-

ненасичених ЖК та зростання рівня насичених. Дані свідчать про нормалізацію окисно-відновних та енергетичних процесів ГМ щурів з експериментальним ЦД 1 при застосуванні NAC та Mel.

За умов ЦД 1 спостерігається масивний ліполіз та може значно збільшуватися вміст вільних ЖК у сироватці крові. Тому виникає питання про можливу роль ЖК у формуванні антиоксидантного захисту системи крові [21].

Аналіз складу ЖК ліпідів сироватки крові (табл. 2) показав статистично значиме збільшення суми насичених кислот у 2,3 рази в групі ЦД1 по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ). Крім того, моделювання ЦД 1 зумовило зменшення суми ненасичених ЖК ( $37,8 \pm 2,0$  %, тоді як у контролі –  $72,5 \pm 1,6$  %,  $p < 0,05$ ). Введення NAC та Mel супроводжувалося зростанням



**Рис. 4.** Активність СОД % у сироватці здорових щурів(контроль), щурів з ЦД 1, які отримували фізіологічний розчин, щурів з ЦД 1, які приймали: *N*-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг – (NAC), мелатонін – 10 мг/кг (Mel) та комбіновану терапію (NAC + Mel)

Таблиця 1

## ВМІСТ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ДОСЛІДНИХ ГРУП

Групи					
Жирна кислота	ЦД 1	NAC	Mel	NAC+Mel	Контроль
C14 : 0 Міристинова	0,2 ± 0,05	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,05
C15 : 0 Пентадеканова	3,7 ± 0,52	2,3 ± 0,3	1,9 ± 0,3	1,4 ± 0,3	0,3 ± 0,1
C16 : 0 Пальмітинова	27,1 ± 1,5*	33,9 ± 1,3**	30,0 ± 1,5**	28,7 ± 1,5*	33,6 ± 1,5**
C17 : 0 Маргарінова	2,1 ± 0,5	2,6 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,4 ± 0,1
C18 : 0 Стеаринова	21,8 ± 1,0	21,3 ± 1,0	24,0 ± 1,5	25,5 ± 1,3	21,8 ± 1,0
C18 : 1 Олеїнова	28,6 ± 1,5*	29,7 ± 1,0*	33,2 ± 1,8**	31,4 ± 1,5**	33,2 ± 1,5**
C18 : 2 Лінолева	0,7 ± 0,1*	1,9 ± 0,3**	1,8 ± 0,3#	4,1 ± 0,5**	1,9 ± 0,3**
C18 : 3 Ліноленова	0,2 ± 0,05	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,05
C20 : 4 Арахідонова	15,5 ± 1,0*	8,2 ± 1,0**	6,3 ± 0,5**	7,0 ± 0,3**	8,4 ± 1,0**
Σ насичених	55,0 ± 1,8	59,6 ± 2,0	58,2 ± 1,6	57,2 ± 1,5	56,3 ± 1,6
Σ ненасичених	45,0 ± 1,8	40,3 ± 2,0	41,8 ± 1,6	42,8 ± 1,5	43,7 ± 1,6
Σ ПНЖК	16,4 ± 1,5*	10,6 ± 1,8**	8,6 ± 1,5**	11,4 ± 1,3**	10,5 ± 1,3**

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистично вірогідна різниця порівняно з ЦД 1.

суми ненасичених кислот ( $p < 0,05$ ). Також спостерігали зменшення суми ПНЖК тварин з ЦД1 (від  $59,0 \pm 1,3$  % в контрольній групі до  $13,1 \pm 1,8$  % у тварин з ЦД 1). NAC у моно- та комбінованій терапії сприяв збільшенню ПНЖК майже в 4 рази порівняно з ЦД 1. Більш детальний аналіз складу насичених ЖК сироватки крові показав збільшення рівня пальмітинової кислоти в групі ЦД 1 по відношенню до контролю ( $49,2 \pm 1,5$  % проти  $17,7 \pm 1,0$  %;  $p < 0,05$ ).

Зміни вмісту ненасичених ЖК спостерігали у вигляді вірогідного зменшення до  $13,5 \pm 1,0$  % олеїнової кислоти у групі NAC порівняно з групою ЦД 1 ( $24,6 \pm 1,0$ ,  $p < 0,05$ ). Достовірне зменшення рівня олеїнової кислоти також спостерігали в групі Mel та комбінованої фармакотерапії ( $15,3 \pm 0,8$  %;  $15,0 \pm 1,0$  %). Проте вміст лінолевої кислоти у групах, які отримували дослідні ЛЗ, різко зріс: у 6 разів у групі NAC, май-

же втричі у групі Mel та в 6,2 рази при комплексній терапії. Під впливом NAC у моно- та комбінованій терапії, знизився рівень арахідонової ЖК ( $8,2 \pm 0,5$  % та  $8,3 \pm 0,5$  %, тоді як у групі ЦД 1 –  $11,9 \pm 0,5$  %, у контролі –  $12,7 \pm 1,3$  %).

Зміни співвідношення ЖК сироватки крові щурів за умов ЦД 1 є очікуваними, адже, як відомо, при недостатності інсуліну посилюється ліполіз тригліцеридів жирової тканини, що призводить до підвищення загального рівня насичених ЖК крові. Зменшення суми ПНЖК може бути наслідком посиленого утворення простагландинів та лейкотрієнів, а також свідчити про дисбаланс системи ліпідного гомеостазу [22]. Ймовірно, введення досліджуваних ЛЗ сприяло нормалізації ПОЛ, що супроводжувалося зменшенням суми насичених ЖК, збільшенням ненасичених та ПНЖК сироватки крові щурів зі СТЗ ЦД 1.

Таблиця 2

## ВМІСТ ЖИРНИХ КИСЛОТ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ДОСЛІДНИХ ГРУП

Групи					
Жирна кислота	ЦД 1	NAC	Mel	NAC+Mel	Контроль
C14 : 0 Міристинова	1,6 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1
C15 : 0 Пентадеканова	1,6 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1
C16 : 0 Пальмітинова	49,2 ± 1,5*	24,5 ± 1,5**	42,3 ± 1,5*	24,9 ± 1,0**	17,7 ± 1,0**
C17 : 0 Маргарінова	1,6 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1
C18 : 0 Стеаринова	8,2 ± 0,5	6,9 ± 0,7	9,6 ± 1,0	8,8 ± 0,7	7,6 ± 0,5
C18 : 1 Олеїнова	24,6 ± 1,0*	13,5 ± 1,0**	15,3 ± 0,8**	15,0 ± 1,0**	13,5 ± 0,8**
C18 : 2 Лінолева	6,6 ± 0,3*	43,9 ± 1,5**	19,7 ± 1,0**/*	41,2 ± 1,5**	45,6 ± 1,5**
C18 : 3 Ліноленова	1,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1
C20 : 4 Арахідонова	11,9 ± 0,5	8,2 ± 0,5**/*	11,6 ± 1,0	8,3 ± 0,5**/*	12,7 ± 1,3
Σ насичених	62,2 ± 2,0*	33,5 ± 1,5**	53,1 ± 1,8*	35,0 ± 2,0**	27,4 ± 1,6**
Σ ненасичених	37,8 ± 2,0*	66,4 ± 1,5**	47,8 ± 1,8**	65,0 ± 2,0**	72,5 ± 1,6**
Σ ПНЖК	13,1 ± 1,8*	52,3 ± 1,3**	31,7 ± 1,5*	50,0 ± 1,8**	59,0 ± 1,3**

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистично вірогідна різниця порівняно з ЦД 1.

## ВИСНОВКИ

1. При експериментальному цукровому діабеті 1 типу в головному мозку щурів було виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження вмісту пальмітинової ( $27,1 \pm 1,5 \%$ ), олеїнової ( $28,6 \pm 1,5 \%$ ), лінолевої ( $0,7 \pm 0,1 \%$ ) жирних кислот та підвищення вмісту малонового діальдегіду ( $7,807 \pm 0,4$  мкМ/л), арахідонової кислоти ( $15,5 \pm 1,0 \%$ ) і суми поліненасичених жирних кислот ( $16,4 \pm 1,5 \%$ ).
2. У сироватці крові щурів з ЦД 1 зростає ( $p < 0,05$ ) рівень малонового діальдегіду ( $3,21 \pm 0,5$  мкМ/л), пальмітинової ( $49,2 \pm 1,5 \%$ ), олеїнової ( $24,6 \pm 1,0 \%$ ) кислот, суми насичених ЖК ( $62,2 \pm 2,0 \%$ ) та знижувався ( $p < 0,05$ ) рівень лінолевої кислоти ( $6,6 \pm 0,3 \%$ ), ненасичених ( $37,8 \pm 2,0 \%$ ) і поліненасичених ЖК ( $13,1 \pm 0,8 \%$ ).
3. Введення N-ацетилцистеїну, мелатоніну та їх комбінації щурам зі стрептозотоциновим ЦД сприяло нормалізації окисно-відновних процесів головного мозку за рахунок зменшення рівня малонового діальдегіду ( $4 \pm 0,2$  мкМ/л,  $4 \pm 0,10$  мкМ/л,  $3,39 \pm 0,26$  мкМ/л,  $p < 0,05$ ) та збільшення активності супероксиддисмутази (відповідно на  $37,4 \%$ ,  $30,2 \%$ , та  $45,5 \%$ ,  $p < 0,05$ ).
4. Монотерапія NAC та Mel асоціювалася із вищим рівнем пальмітинової кислоти ( $33,9 \pm 1,3 \%$  та  $30,0 \pm 1,5 \%$ ,  $p < 0,05$ ) у тканинах головного мозку щурів з ЦД 1, а мелатонін у моно- та комбінованій терапії підвищував вміст олеїнової ЖК ( $33,2 \pm 1,8 \%$  та  $31,4 \pm 1,5 \%$ ,  $p < 0,05$ ). Фармакотерапія NAC та Mel та їх комбінації сприяла значному зниженню суми поліненасичених ЖК ( $10,6 \pm 1,8 \%$ ,  $8,6 \pm 1,5 \%$  та  $11,4 \pm 1,3 \%$ ,  $p < 0,05$ ) у головному мозку за рахунок арахідонової кислоти ( $8,2 \pm 1,0 \%$ ,  $6,3 \pm 0,5 \%$ , та  $7,0 \pm 0,3 \%$  відповідно).
5. NAC у моно- та комбінованій терапії сприяв покращенню жирно-кислотного складу ліпідів сироватки крові щурів із цукровим діабетом 1 типу за рахунок зменшення суми насичених ЖК ( $33,5 \pm 1,5 \%$ ,  $35,0 \pm 2,0$ ,  $p < 0,05$ ) та збільшення  $p < 0,05$  ненасичених ( $66,4 \pm 1,5 \%$ ,  $65,0 \pm 2,0 \%$ ) та ПНЖК ( $52,3 \pm 1,3 \%$ ,  $50,0 \pm 1,8 \%$ ). Mel також збільшував вміст ненасичених ЖК сироватки крові ( $47,8 \pm 1,8 \%$ ,  $p < 0,05$ ).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ткаченко, В. І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003-2013 рр. / В. І. Ткаченко // Ліки України. – 2014. – № 4. – С. 55-59.
2. Паньків, В. І. Патогенетичне лікування діабетичної нейропатії: комплексний підхід / В. І. Паньків // Практикуючому ендокринологу. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: [www.mif-ua.com/archive/article/34898](http://www.mif-ua.com/archive/article/34898).
3. Sözbir, E. Diabetes enhances oxidative stress-induced TRPM2 channel activity and its control by N-acetylcysteine in rat dorsal root ganglion and brain / E. Sözbir, M. Nazıroğlu // Metab. Brain. Dis. – 2016. – Vol. 31 (2). – P. 385-393. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9769-7>
4. Ozcelik, D. N-acetylcysteine attenuates copper overload-induced oxidative injury in brain of rat / D. Ozcelik, H. Uzun, M. Nazıroğlu // Biol. Trace Elem. Res. – 2012. – Vol. 147 (1-3). – P. 292-298. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9320-1>
5. Senol, N. N-acetylcysteine and selenium modulate oxidative stress, antioxidant vitamin and cytokine values in traumatic brain injury-induced rats / N. Senol, M. Nazıroğlu, V. Urüker // Neuro. Chem. Res. – 2014. – Vol. 39 (4). – P. 685-692. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1255-9>
6. Beneficial effects of N-acetylcysteine on hepatic oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. / L. R. de O. Rosa, A. K. Kaga, P. O. Barba-nera et al. // Canadian J. of Physiol. and Pharmacol. – 2018. – Vol. 96 (4). – P. 412-418. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0559>
7. Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein / J. I. Heo, D. W. Yoon, J. H. Yu et al. // Sendto J. Pineal. Res. – 2018. <https://doi.org/10.1111/jpi.12493>
8. Мелатонін при сахарному діабеті: от патофізіології к перспективам лечения / В. И. Коненков, В. В. Климонтов, С. В. Мичурин и др. // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 11-16.
9. Melatonin improves the therapeutic role of mesenchymal stem cells in diabetic rats / M. Hassen, S. M. Kadry, N. Zakaria, M. N. El-Dakdoky // Toxicol. Mech. Methods. – 2018. – Vol. 28 (7). – P. 529-538. <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1471634>
10. Melatonin therapy for diabetic cardiomyopathy: A mechanism involving Syk-mitochondrial complex I-SERCA pathway / H. Zhou, Y. Yue, J. Wang et al. // Toxicol. Mech. Methods. – 2018. – Vol. 47. – P. 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.jcellsig.2018.03.012>
11. Melatonin has a protective effect against lipid peroxidation in the bone tissue of diabetic rats subjected to acute swimming exercise / M. Bicer, S. B. Baltaci, S. Patlar et al. // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2018. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0079>
12. Protective effect of melatonin in the diabetic rat retina / S. Mehrzadi, M. Motevalian, M. RezaeiKanavi et al. // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol. 32 (4). – P. 414-421. <https://doi.org/10.1111/fcp.12361>
13. Seyit, D. A. Evaluation of Electrophysiological Effects of Melatonin and Alpha Lipoic Acid in Rats with Streptozotocine Induced Diabetic Neuropathy / D. A. Seyit, E. Degirmenci, A. Oguzhanoglu // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2016. – Vol. 124 (05). – P. 300-306. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103750>
14. Melatonin and human mitochondrial diseases / R. Sharafati-Chaleshtori, H. Shirzad, M. Rafieian-Kopaei, A. Soltani // J. Res. Med. Sci. – 2017. – Vol. 22 (1). – P. 1. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.199092>
15. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official J. of the Eur. Communities. – 2010. – L 276. – P. 33-79.
16. Стефанов, О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
17. Стальная, И. Д. Метод определения МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гавришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-67.
18. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутаза / Т. В. Сирота // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 263-271.
19. Оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на ревматоїдний артрит / О. Б. Яременко, Т. С. Брюзгіна, Т. С. Камиш, Г. М. Вретик // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 86-88.
20. Дослідження механізмів антиоксидантного захисту плодів Citrullus Colocynthis та N-ацетилцистеїну на моделі цукрового діабету у щурів / Г. Р. Ламазян, І. М. Ситник, Л. В. Натруст та ін. // Запорожський мед. журн. – 2016. – № 5. – С. 69-77. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.5.82685>
21. Вплив сумісного застосування квінаприлу з ангіотензіном на жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів із артеріальною гіпертензією / О. О. Нагорна, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман та ін. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2014. – № 1. – С. 73-77.
22. Катюжинская, С. Г. Патологические изменения липид транспортной системы при сахарном диабете / С. Г. Катюжинская // Акт. проблемы транспортной медицины. – 2014. – С. 155-160.

## REFERENCES

1. Tkachenko, V. I. (2014). *Liky Ukrainy*, 4, 55–59.
2. Pankiv V. I. (2012). Pathogenetic treatment of Diabetic Neuropathy: an integrated approach To the practicing endocrinologist. *mif-ua.com*. Available at: [www.mif-ua.com/archive/article/34898](http://www.mif-ua.com/archive/article/34898).
3. Sözbir, E., & Nazıroğlu, M. (2015). Diabetes enhances oxidative stress-induced TRPM2 channel activity and its control by N-acetylcysteine in rat dorsal root ganglion and brain. *Metabolic Brain Disease*, 31 (2), 385–393. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9769-7>
4. Özcelik, D., Uzun, H., & Nazıroğlu, M. (2012). N-Acetylcysteine Attenuates Copper Overload-Induced Oxidative Injury in Brain of Rat. *Biological Trace Element Research*, 147 (1-3), 292–298. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9320-1>
5. Şenol, N., Nazıroğlu, M., & Yürüker, V. (2014). N-Acetylcysteine and Selenium Modulate Oxidative Stress, Antioxidant Vitamin and Cytokine Values in Traumatic Brain Injury-Induced Rats. *Neurochemical Research*, 39 (4), 685–692. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1255-9>
6. Rosa, L. R. de O., Kaga, A. K., Barbanera, P. O., Queiroz, P. M., do Carmo, N. O. L., & Fernandes, A. A. H. (2018). Beneficial effects of N-acetylcysteine on hepatic oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96 (4), 412–418. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0559>
7. Heo, J.-I., Yoon, D. W., Yu, J. H., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J. A., ... Kim, N. H. (2018). Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein. *Journal of Pineal Research*, e12493. <https://doi.org/10.1111/jpi.12493>
8. Konenkov, V. I., Klimontov, V. V., Michurina, S. V., Prudnikova, M. A., Ishchenko, I. Iu. (2013). *Saharnyj diabet*, 2, 11–16.
9. Kadry, S. M., El-Dakdoky, M. H., Haggag, N. Z., Rashed, L. A., & Hassen, M. T. (2018). Melatonin improves the therapeutic role of mesenchymal stem cells in diabetic rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 28 (7), 529–538. <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1471634>
10. Zhou, H., Yue, Y., Wang, J., Ma, Q., & Chen, Y. (2018). Melatonin therapy for diabetic cardiomyopathy: A mechanism involving Syk-mitochondrial complex I-SERCA pathway. *Cellular Signalling*, 47, 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.03.012>
11. Bicer, M., Baltaci, S. B., Patlar, S., Mogulkoc, R., & Baltaci, A. K. (2018). Melatonin has a protective effect against lipid peroxidation in the bone tissue of diabetic rats subjected to acute swimming exercise. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 0 (0). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0079>
12. Mehrzadi, S., Motevalian, M., Rezaei Kanavi, M., Fatemi, I., Ghaznavi, H., & Shahriari, M. (2018). Protective effect of melatonin in the diabetic rat retina. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 32 (4), 414–421. <https://doi.org/10.1111/fcp.12361>
13. Seyit, D., Degirmenci, E., & Oguzhanoglu, A. (2016). Evaluation of Electrophysiological Effects of Melatonin and Alpha Lipoic Acid in Rats with Streptozotocine Induced Diabetic Neuropathy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 124 (05), 300–306. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103750>
14. Rafieian-Kopaei, M., Sharafati-Chaleshtori, R., Shirzad, H., & Soltani, A. (2017). Melatonin and human mitochondrial diseases. *Journal of Research in Medical Sciences*, 22 (1), 2. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.199092>
15. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. (2010). *Official Journal of the European Communities*, 276, 33–79.
16. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv*. Kyiv: «Avitsena», 528.
17. Stalnaia, I. D., Havryshvili, T. H. (1977). *Metod opredeleniia MDA s pomoshchiu tiobarbiturovoi kisloty*. Orekhovycha, V. N. (ed). *Sovremennye metody v biokhimi*. M.: Meditsina, 66–67.
18. Sirota, T. V. (1999). *Voprosy meditsinskoi khimii*, 45 (3), 263–271.
19. Yaremenko, O. B., Briuzghina, T. S., Kamys, T. S., Vretyk, H. M. (2005). *Medychna khimiia*, 7 (2), 86–88.
20. Lamazian, H. R., Sytnyk, I. M., Natrus, L. V., Bruzghina, T. S., Chernovol, P. A., & Rizhko, I. M. (2016). Investigation of antioxidant defense mechanisms of Citrullus Colocynthis fruits and N-acetylcysteine in the diabetes mellitus model on rats. *Zaporozhye Medical Journal*, 0 (5). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.5.82685>
21. Nahorna, O. O., Horchakova, N. O., Chekman, I. S., Bielenichev, I., Briuzghina, T. (2014). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1, 73–77.
22. Katiuzhinskaia, S. G. (2014). *Aktualnye problemy transportnoi meditsiny*, 155–160.

## Відомості про авторів:

Фицнер О. А., аспірант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: [olena.fitsner@nmu.ua](mailto:olena.fitsner@nmu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Хайтович М. В., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: [mykola.khaitovych@nmu.ua](mailto:mykola.khaitovych@nmu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Брюзгіна Т. С., канд. техн. наук, науковий співробітник лабораторії клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: [bruzginatetana@gmail.com](mailto:bruzginatetana@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7975-876X>

## Information about authors:

Fitsner O. A., Postgraduate student, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University. E-mail: [olena.fitsner@nmu.ua](mailto:olena.fitsner@nmu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Khaitovych M. V., MD, Professor, Head of Department, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University. E-mail: [mykola.khaitovych@nmu.ua](mailto:mykola.khaitovych@nmu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Bryuzghina T. S., PhD in Technical Sciences, research associate of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics in Scientific Research, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University. E-mail: [bruzginatetana@gmail.com](mailto:bruzginatetana@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7975-876X>

## Сведения об авторах:

Фицнер Е. А., аспирант кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца. E-mail: [olena.fitsner@nmu.ua](mailto:olena.fitsner@nmu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Хайтович Н. В., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца. E-mail: [mykola.khaitovych@nmu.ua](mailto:mykola.khaitovych@nmu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Брюзгина Т. С., канд. техн. наук, научный сотрудник лаборатории клинических исследований, НИИ экспериментальной и клинической медицины, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца. E-mail: [bruzginatetana@gmail.com](mailto:bruzginatetana@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7975-876X>

Надійшла до редакції 01.08.2018 р.